Aus dem Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslaboratorium
der Universitätskliniken Marburg (Lahn)
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller)

Die Einwirkung von MACRODEX und HAEMACCEL auf die durch MARCUMAR veränderte Blutgerinnung des Menschen in vivo und in vitro

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wilfried Seibke

aus Hannover

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslaboratorium
der Universitätskliniken Marburg (Lahn)
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller)

Die Einwirkung von MACRODEX und HAEMACCEL auf die durch MARCUMAR veränderte Blutgerinnung des Menschen in vivo und in vitro

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wilfried Seibke

aus Hannover

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 11. Dezember 1969
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. K. H. Müller
Correferent: Prof. Dr. med. H. Oehmig

Meinen verehrten Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1) EINLEITUNG
1.1) Spezielle Fragestellung

2) Versuchsanordnung und Methodik
2.1) Verwendete Medikamente
2.2) Versuchsanordnung
2.21) in vitro-Versuche
2.22) in vivo-Versuche
2.3) Untersuchungsmethoden

3) ERGEBNISSE
3.1) Statistik
3.2) graphische und tabellarische Darstellung der Ergebnisse
3.21) in vitro-Ergebnisse
3.22) in vivo-Ergebnisse

4) DISKUSSION

5) ZUSAMMENFASSUNG

6) LITERATURVERZEICHNIS

1) EINLEITUNG:

Plasmaexpander sind Infusionslösungen, die hochmolekulare Stoffe in kolloidaler Lösung enthalten. Sie werden durch einen dem Plasma entsprechenden onkotischen Druck bei intravenöser Verabfolgung deutlich und anhaltend kreislaufwirksam (2, 10, 24, 26, 29, 55) und hinterlassen bei der heute üblichen klinischen Anwendung keine morphologisch nachweisbaren Schäden (43).

Auf der Suche nach solchen kolloidalen Blutersatzflüssigkeiten gelangte WEESE 1946 zum Dextran. Es ist ein Polymerisationsprodukt aus Glucose, welches fermentativ beim Wachstum des Bacteriums leuconostoc mesenteroides entsteht. Es erreicht dabei Molekulargewichte bis zu mehreren 100 Millionen. In dieser Form ist es als Blutersatzflüssigkeit aber zu viskös, so daß es von GRÖNWALL und INGELMANN hydrolytisch gespalten wurde und heute u.a. als MACRODEX(R) mit einem mittleren Molekulargewicht von 70 000 für die klinische Anwendung zur Verfügung steht (31). Macrodex erzwingt u.a. sogar einen Einstrom extravasaler Flüssigkeit, so daß die Volumenzunahme im Gefäßsystem größer ist als die Infusionsmenge; deshalb kann man hier wirklich von einem "Expander" sprechen (2, 55).

Vor ca. einem Jahrzehnt kam eine neue Blutersatzflüssigkeit auf Gelatinebasis in den Handel. Es war das von LINDNER und SCHMIDT-THOMÉ entwickelte HAEMACCEL(R), eine thermisch gespaltene Gelatine, die anschließend über Harnstoffbrücken vernetzt wird. Haemaccel hat ein Molekulargewicht von 35 000 und bleibt flüssig bis in den Temperaturbereich um $+4^{\circ}$ C (66). Ihre Indikation haben die Plasmasubstitute in dem Ersatz verlorengegangenen Blutes.

Einen Blutverlust bis zu 10 % gleicht der Körper selbständig durch eigene Regulationsmechanismen aus. Bei größerem Verlust wäre der Ersatz durch Blut am meisten einleuchtend. Der Bluttransfusion haften aber eine Reihe von Nachteilen an, die u. a. zur Entwicklung der Plasmasubstitute geführt haben: Z. B. Zeitverlust durch Blutgruppenbestimmung, Kreuzprobe und eventuell biologische Vorprobe; begrenzte Haltbarkeit, daher schnell erschöpfter Vorrat zumindest der seltenen Blutgruppen; Möglichkeit von Unverträglichkeitsreaktionen, Sensibilisierung, Übertragung der Virushepatitis u.a.m..

Diese Nachteile haften den Plasmasubstituten nicht an. Ihnen kommt deswegen durch ihre blutgruppenunabhängige Verwendbarkeit (22, 49), wegen ihres Volumeneffektes (2, 24, 29), wegen der schnellen Bereitstellungsmöglichkeit und ihres breiten Indikationsbereiches große therapeutische Bedeutung zu (2, 7, 9, 13, 27, 38).

Nach SCHWARTZKOPF (71) kann ein Blutverlust bis 30 % der Gesamtblutmenge allein durch Dextran ersetzt werden. SCHERER und WUNSCH (64) geben dasselbe für Haemaccel an. Zwar fehlt allen Plasmasubstituten die Möglichkeit des O_2-Transportes - sie sind also keine "Blutersatzmittel" - sowie der spezifischen Funktionen der menschlichen Eiweiße, wie Pufferwirkung, Transportfähigkeit und Infektabwehr - sie sind also auch keine "Plasmaersatzmittel" (2) - doch können sie den Kreislauf so lange unterstützen bis der Organismus aus eigener Kraft das hämodynamische Gleichgewicht wiederhergestellt hat (64) oder aber bis eine Therapie mit Blut anlaufen kann.

Neben der gewünschten Kreislaufwirksamkeit beeinflussen die Plasmasubstitute auch andere physiologische Mechanismen. Von diesen Nebenwirkungen interessiert im folgenden der Einfluß auf die Blutgerinnung. So hat sich doch gezeigt, daß

die Infusion von Blutersatzflüssigkeiten in Abhängigkeit vom verwendeten Präparat und dessen Dosis zu Veränderungen der Gerinnung führt (17, 19, 35, 44, 51, 54, 57, 61), wobei sich in letzter Zeit die Berichte über negative Auswirkungen von Dextran häufen (51, 52, 54, 59, 62).
Da es z. B. bei einer hypozirkulatorischen Kreislaufeinstellung - wie sie im Schock vorliegt - bereits zu einer Erhöhung der Gesamtgerinnungsaktivität kommt (41), könnte diese eventuell durch Plasmasubstitute noch verstärkt werden. Dies wurde von RIEDEL (61) für Haemaccel auch in vivo bewiesen, während er bei Macrodex eine verkürzte Vorphase und II. Phase und eine verlängerte I. Phase fand, die sich in ihrer Wirkung insgesamt aufzuheben schienen.

Da aber in vivo verschiedene Vorgänge, wie z. B. eine veränderte Kreislaufeinstellung (41), humorale und endokrine Funktionen sowie psychische Alterationen (46) gemeinsam mit der Expandereinwirkung die Blutgerinnung beeinträchtigen können, ergänzte LOSKE (44) die am Menschen gewonnenen Werte durch in vitro-Untersuchungen. Sie fand bei Macrodex eine Aktivitätsminderung der Gesamtgerinnung, obgleich es zu einer Verkürzung der Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit kam: der fibrinoplastische Effekt der Dextrane vermochte also nicht die Gerinnungsverzögerung in der Thromboplastinzeit (Quicktest) auszugleichen. Haemaccel bewirkte eine Zunahme der Gesamtgerinnungsaktivität bei unverändertem Quick- und Biggstest.

BEDARIDA (6) fand zwei Stunden nach Gabe von 1000 ml Haemaccel in allen Fällen eine Verkürzung der Plasma-Rekalzifizierungszeit und der Gerinnungszeit. EUFINGER und EICHLER (17, 19) ermittelten bei Untersuchungen mit Haemaccel, Macrodex und Rheomacrodex bei allen Lösungen eine mäßige Abnahme des Quickwertes. Nach 1000 ml Haemaccel bzw. Macrodex fand er außerdem eine Abnahme des Prothrombins, des Fibrinogens und der Faktoren VII, VIII und IX unmittelbar nach der

Infusion. Fünf Stunden später waren nach Macrodex der Quick und Faktor VIII wieder im Normbereich, nach Haemaccel nur der Quick. Sie erklärten diese Ergebnisse mit einem Verdünnungseffekt.
Man kann die Befunde kaum miteinander vergleichen, da EICHLER innerhalb einer Stunde und ersterer innerhalb von vier Stunden infundierte.

Andere Arbeitsgruppen fanden keinen oder keinen nennenswerten Einfluß auf die Blutgerinnung (4, 9, 22, 32, 34, 37, 44). Allerdings blieb bei einigen Autoren offen, welche Untersuchungsmethoden sie verwandten und was sie unter "keinem nennenswerten Einfluß" verstanden.

FISCHER (20) sieht im Haemaccel einen für Hämostase, Gerinnung und Fibrinolyse vollkommen neutralen 'Expander'.

GRAF (25) findet auch bei schneller und wiederholter Infusion von Haemaccel keine erhöhte Blutungsneigung.

MÜLLER (51, 52) fand zwei Stunden nach Haemaccel Verkürzung der Plasma-Rekalzifizierungszeit, die sich nach sechs Stunden wieder normalisierte, außerdem eine verkürzte Prothrombinzeit und eine insgesamte Zunahme der Gerinnungsaktivität, wobei der Gesamteffekt in vitro weniger deutlich ist als in vivo; genau umgekehrt ist der Effekt nach Macrodex: Verminderung der Gesamtgerinnung, in vitro deutlicher als in vivo. MÜLLER erklärt das damit, daß in vivo Blutdepots entleert werden, deren Blut eine höhere Gerinnungstendenz aufweist. Bei entleerten Depots bleibe die bei Haemaccel gefundene Gerinnungserhöhung wirksam, während nach Macrodex erhöhte Blutungsgefahr bestände, da die Ausgleichswirkung des Depotblutes auf die Gerinnung wegfalle. Er folgert daraus, daß man deshalb auch gerinnungsgesunden Patienten nicht mehr als 1000 ml Macrodex infundieren solle, während er für Haemaccel keine Dosisbeschränkung nennt.

MUSCHAWECK (53) schließlich erhält nach Haemaccel normale Gerinnungszeiten in Versuchen an Ratten, Hunden und Kaninchen bei einer Dosis von 5 - 20 ml/kg Körpergewicht.

Über die Wirkung von Dextran auf die Gerinnung liegen noch weit mehr Untersuchungen vor. So zeigte LAUREL (42) schon 1951 in vivo und in vitro, daß Dextran in therapeutischen Konzentrationen einen fibrinoplastischen Effekt hat, aber die Thrombinbildung verzögert. Seiner Meinung nach heben sich diese gegensätzlichen Effekte gegeneinander auf.

CARBONE (10) beschrieb 1954 erstmalig einen Blutstillungsdefekt nach Dextraninfusionen: verlängerte Blutungszeit, verminderte Prothrombinaktivität und abgesunkener Fibrinogenspiegel.

SEEGERS (74) beobachtete 1955 mit Rinderblut, daß Dextran in bestimmten Konzentrationen die Threoneaktivität aufhebt - Threone ist der durch Plättchenfaktor 3 aktivierte Faktor VIII -. Das ist die Bestätigung der Ergebnisse von LAUREL mit anderen Methoden.

JACOBAEUS (35) fand beim Menschen gleiche Ergebnisse, nämlich eine Verkürzung der Plasma-Thrombinzeit und eine Verminderung der Prothrombin-, Proaccelerin- und Proconvertinaktivität. Er hatte bei Versuchen mit Dextran vom MG 75000 eine Erhöhung des Serumprothrombins gefunden, als dessen Ursache er die Verminderung von Plättchenfaktor 3 ansah. Diese Veränderungen fand er beim Dextran mit MG 60000 nicht, das sich dadurch als die bessere Lösung herauskristallisierte.

NILSSON und EIKEN (54) gaben Hunden 1,5 g/kg Körpergewicht Dextran mit einem Molekulargewicht von 60000: die Blutungszeit war nicht verlängert, die Plasma-Thrombinzeit war verkürzt, der Fibrinogenspiegel sank um 10 % genauso wie die Faktoren II, V und VII. Faktor VIII sank gar um 40 %.

CRONBERG (11) fand nach Macrodex mit MG 70000 bei einer Dosierung von 1,5 g/kg Körpergewicht ein Absinken des Faktor

VIII um 50 %, eine verlängerte Blutungszeit und Fibrinogen, Faktor V und IX sanken mehr als durch den Verdünnungseffekt zu erwarten gewesen wäre.

ADELSON (1) und HEIM (33) sahen nach Dextran, daß der Fibrinogenspiegel nur für Stunden vermindert, die verlängerte Blutungszeit aber über 4 Tage bestehen blieb.

ELSNER-MACKEY (18) erkennt nach Macrodex keine klinisch relevante Gerinnungsstörung. Er erklärt den leichten Abfall von Fibrinogen und Faktor V und VIII mit der Bindung des Dextrans an große Eiweißmoleküle.

KUHN (49) findet nach Gabe von hochmolekularem Dextran mit dem Molekulargewicht 150 000 eine Beschleunigung der Gerinnungszeiten im Biggstest. Er machte die Aktivierung von Faktor VIII und IX mit der Bildung des Kontaktproduktes auch in vivo für die intravasale Gerinnung mit nachfolgender Verbrauchskoagulopathie verantwortlich.

LARCAN (40) stellt in vitro bei Macrodex eine Abnahme von Fibrinogen fest, ebenso wie VINAZZER (78) bei der Verwendung von Dextran mit MG 75 000.

LUNDSGAARD-HANSEN (45) erlebte nach Infusion von mehr als 1 500 ml Macrodex wiederholt schwerste lebensbedrohliche Blutungen.

ROBERTSON (62) infundierte Macrodex mit MG 75 000 in der Dosierung 2,0 g/kg Körpergewicht: die Plasma-Thrombinzeit war verkürzt, verschiedene Gerinnungsfaktoren um 40 - 50 % abgesunken, das fibrinolytische System blieb unverändert. Er folgert daraus, daß Patienten mit einem oder mehreren herabgesetzten Faktoren oder mit einer hämorrhagischen Diathese kein Macrodex erhalten sollten.

VINAZZER (78) fand in vitro bei Dextran mit MG 60 000 die Faktoren V und VIII abgefallen, die Plasma-Thrombinzeit verkürzt, das Fibrinogen nicht signifikant vermindert.

Die Ergebnisse im Tierversuch entsprachen denen in vitro: nach 24 Stunden waren die Faktoren V und VIII noch weiter abgesunken, die Plasma-Thrombinzeit nahezu wieder im Normbereich.
Bei seinen Versuchen mit Patienten war die Plasma-Thrombinzeit signifikant verkürzt; die Partielle Thromboplastinzeit und der Quickwert zeigten keine signifikanten Änderungen; Faktoren V und VIII waren normal, Fibrinogen war nach 24 Stunden am stärksten abgefallen, aber nicht signifikant.

Alle bisher zu diesem Thema durchgeführten Untersuchungen unterscheiden sich natürlich in ihrer Versuchsanordnung, z. B. hinsichtlich Infusionsmenge und -geschwindigkeit. Es wurde aber immer nur die Wirkung einer einmaligen Infusion untersucht, außer GRAF (25) mit Haemaccel, s.o.. Somit blieb die Frage ungeklärt, ob sich bei wiederholten Infusionen von Plasmasubstituten ein kumulativer Effekt auf die Blutgerinnung nachweisen läßt. SCHOLZ (72) konnte einen solchen nachweisen, der bei den Gelatinepräparaten praktisch bedeutungslos sei, bei Macrodex dagegen eine Dosisbeschränkung auf insgesamt 1 000 ml angebracht erscheinen lasse.

Wie aus der o. a. Literaturübersicht hervorgeht, liegen bereits zahlreiche Untersuchungen über die Einwirkung von Plasmasubstituten auf die Blutgerinnung vor. Ein Teil der Ergebnisse ist aber für die Praxis nicht mehr verwertbar, weil das Molekulargewicht der verwandten Dextran-Lösungen nicht mehr dem der heute üblichen entspricht. Von den Ergebnissen der Tierversuche läßt sich nicht unmittelbar auf die Reaktion am Menschen schließen, weil artspezifische Besonderheiten bestehen; Entsprechendes gilt für alle in vitro-Versuche.

Expander, insbesondere solche auf Dextranbasis, verhalten sich also nicht indifferent, sondern verzögern die Blutgerinnung im unterschiedlichen Maße. Aus diesem Grunde fordern viele Autoren (MÜLLER, SCHOLZ, PFEIFER et al.) eine Dosisbe-

schränkung von Macrodex bei gerinnungsgesunden Patienten auf 1 000 bis maximal 1 500 ml, während bei Patienten mit Blutungsneigung Dextran gar nicht infundiert werden sollte. Eine definierte Gerinnungsstörung, an der die Einwirkung von Plasmasubstituten auf die Blutgerinnung besonders gut untersucht werden kann, haben Patienten, die mit einem Antikoagulans vom Cumarintyp behandelt werden.
In der Literatur ist nur wenig über die Kombination Plasmasubstitute/Antikoagulantien geschrieben:

BLOOM und BREWER (8) fanden bei der Kombination Heparin/Dextran einen Summationseffekt mit verschiedenen Ansatzpunkten auf die Blutgerinnung von Seiten des Heparins und des Dextrans mit intensiverer und verlängerter Wirkung.

FONTAINE (21) sah nach Gabe von NMD (= niedermolekulares Dextran) in kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Infusion oft ähnliche Erfolge bei peripheren arteriosklerotischen Verschlüssen wie bei Gabe von Antikoagulantien.

GRUBER (30) mischte Heparin und Macrodex, ohne Nachteile festzustellen.

BRINKMANN und KELLERMANN (9) gaben Haemaccel plus Antikoagulantien, ohne einen besonderen Befund erheben zu können.
MORIN (50) kombinierte Dextran mit Antikoagulantien und konnte keine Inkompatibilität feststellen.
ELSNER-MACKEY (18) gab Macrodex und Antikoagulantien in Kombination, um im späteren postoperativen Verlauf einen erhöhten Thromboseschutz zu gewährleisten.
STAMM (75) schließlich gab Macrodex und Marcumar und fand keine Nachteile.

1.1) Spezielle Fragestellung:

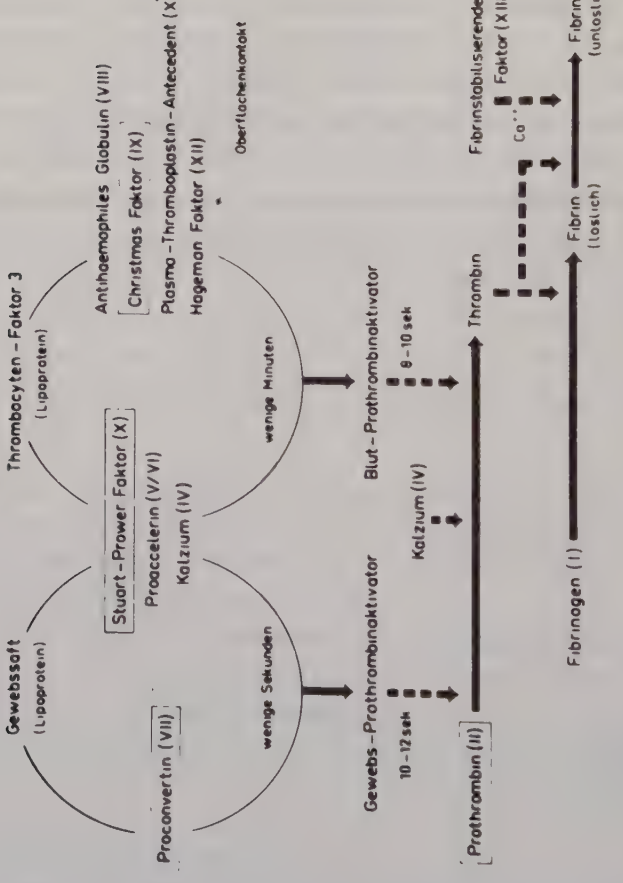
In vorliegender Arbeit sollte untersucht werden, welche speziellen Gerinnungsänderungen in einem definiert vorgeschädigten Blutgerinnungssystem durch Plasmasubstitute zusätzlich

auftreten. Dafür eignen sich - wie bereits gesagt - besonders gut Patienten als Versuchsgruppe, die schon längere Zeit mit einem Antikoagulans (Marcumar) behandelt werden und zum Versuchszeitpunkt auf einen bestimmten Quickwert konstant eingestellt sind.

Die Versuche werden in vitro und in vivo durchgeführt. Für die Bestimmung der Gesamtgerinnungsaktivität verwandten wir die Plasma-Rekalzifizierungszeit, für das intrinsic-System die Partielle Thromboplastinzeit, für das extrinsic-System die Thromboplastinzeit nach QUICK und für die Fibrinbildung die Plasma-Thrombinzeit. Ferner wurden die Faktoren II, V und VII und die Fibrinogenaktivität bestimmt.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, bringen wir zunächst noch das Gerinnungsschema von EGLI (15), das als Diskussionsgrundlage dienen kann.

Gerinnungsschema (nach EGLI):



2) Versuchsanordnung und Methodik:

2.1) Verwendete Medikamente:

2.11) Macrodex(R), 6 %ige Dextranlösung:

Dextran ist ein Polysaccharid, das fermentativ beim Wachstum des Bacteriums l e u c o n o s t o c m e s e n t e r o i d e s B 512 in zuckerhaltigen Medien gewonnen wird. Es ist aus Glucoseeinheiten aufgebaut, wobei mit 96 % die 1,6-Glucosidbindungen überwiegen, während die Verzweigungen durch 1,3- und 1,4-Brücken gebildet werden (GRUBER, AMMON).

Die kettenförmigen Moleküle können dabei Molekulargewichte bis zu mehreren hundert Millionen erreichen. Zur klinischen Verwendung müssen diese großen Moleküle jedoch wieder hydrolytisch gespalten werden (HAHN).

Zusammensetzung:

Dextran	6,0	g
NaCl	0,9	g
Aqua bidestillata ad	100,0	g

Elektrolyte:

Na^+	140,0	mval/l
K^+	10,0	mval/l
Ca^+	5,0	mval/l
Mg^{++}	3,0	mval/l
Cl^-	103,0	mval/l

Mittleres Molekulargewicht 70000 pH = 5 - 6

Halbwertzeit 6 Std.

(Unter Halbwertzeit wird hier und im folgenden die Zeit verstanden, in der Hälfte der zugeführten Makromoleküle eleminiert ist).

Macrodex zeigt keine anhaltende Speicherung (vorübergehend im RES nach WEESE) (LINDNER, GRUBER). Nach OEFF, GRUBER u. BURRI soll die RES-Funktion dadurch nicht gestört werden.

Macrodex wirkt nicht toxisch (GRUBER u. SIEGRIST) und zeigt keine antigenen Eigenschaften (GRUBER u. BERGENTZ). In höheren Dosen soll es zu einer Resistenzminderung kommen (14). 30 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden, 30 % über den Magen-Darm-Trakt (SCHMITZ). Z. T. wird Macrodex auch als CO_2 abgeatmet. So konnte HELLMANN mit Hilfe von ^{14}C-markiertem Dextran nach 14 Tagen 26 % als CO_2 nachweisen. AMMON wies ein dextranspaltendes Ferment - Dextranase - in Milz, Leber und Niere nach. Letztlich wird Macrodex im Körper vollständig abgebaut (AMMON, ROSENFELD u. LUMOMSKAJA).

2.12) Haemaccel$^{(R)}$,

ein Polymerisat aus thermisch gespaltener Rinderknochen-Gelatine, die über Harnstoffbrücken vernetzt worden ist (KILLIAN).

Zusammensetzung:

Polymerisat aus abgebauter Gelatine	3,5	g
NaCl	0,85	g
$CaCl_2$	0,07	g
KCl	0,038	g
Aqua bidestillata (pyrogenfrei) ad	100,0	g

Elektrolyte:

Na^+	145,0 mval/l
K^+	5,1 mval/l
Ca^+	12,5 mval/l
Cl^-	162,6 mval/l

Mittleres Molekulargewicht 35000 pH = 7,1
Halbwertzeit (s.o.) 4,5 Std. (HAVERS; MOELLER)

Haemaccel wird nicht gespeichert (KILLIAN, MUSCHAWECK), hat keine toxischen (BRINKMANN u. KELLERSMANN, FROESCHLIN, MOELLER u. SYKUDES et al.) und keine antigenen Eigenschaften (BRINKMANN, FROESCHLIN et al., 73). Es zeigt keinen Einfluß auf die Blutserologie (BIGAZZI, FROESCHLIN, MOELLER). Störungen der Nierenfunktion wurden nicht beobachtet (MERTZ, SCHERER et al.), nach GRUBER u. ALLGÖWER (27) wirkt es sogar diuretisch, genauso keine Änderung der Serumelektrolyte (KILLIAN, BRINKMANN). Haemaccel wird durch die körpereigenen Proteasen Katepsin und Trypsin fermentativ abgebaut (SCHMIDT-THOMÉ, ZEKORN) und zu 75 % durch die Nieren ausgeschieden, 5 % durch den Darm und 1 % über die Lunge (SCHMIDT-THOMÉ, SCHERER, MUSCHAWECK et al.).

2.13) Marcumar(R),
ein Antikoagulans aus der Dicumarinreihe.

Zusammensetzung: in 1 Tablette (3 mg) sind als Wirkstoff 3 mg 3-(1-Phenyl-propyl)-4-hydroxy-cumarin.

Eigenschaften: M. hemmt die Blutgerinnung durch Verdrängung von Vitamin K aus einem Fermentsystem, das in der Leber die Bildung mehrerer Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX u. X) bewirkt (SCHIMPF). Es ist also kein direkter Gerinnungsinhibitor und in vitro wirkungslos. Es hat keine agglutinationshemmende Wirkung und stellt eine indirekte aber immer unvollständige Hemmung der auf der Thrombocytenoberfläche ablaufenden Gerinnungsvorgänge durch Senkung der Spiegel der gerinnungsfördernden Faktoren im strömenden Blut dar (DEUTSCH). Nach STAMM wird mit M. eine partielle Gerinnungshemmung von 80 - 85 % angestrebt, entsprechend einem Quickwert von 15 - 20 %. Es wirkt protrahiert und ist dadurch gut steuerbar (PEZOLD).
Es kann per os, i.m. und i.v. verabfolgt werden und wird über die Niere ausgeschieden (SCHIMPF). Bei gleichzeitiger Einnahme von phenylbutazonhaltigen Mitteln ist die Ausscheidung erheblich verzögert, ebenso bei Niereninsuffizienz. Marcumar kumuliert (PEZOLD).

Ein signifikanter Einfluß auf die Wundheilung besteht nicht (DICK).
Die Unverträglichkeit ist gering (1 % nach STAHL), jedoch gelegentlich bei einer Reihe weit verbreiterter Analgetika und Hypnotika. Zuweilen treten Überempfindlichkeitsreaktionen an der Haut auf, sog. Cumarinnekrosen, deren Ursache man noch nicht kennt. Beeinflussung der Wirkung von M. kann geschehen durch Antibiotika, Sulfonamide, Salicylate und andere Medikamentengruppen.

Indikationen: Thrombose, Embolie, Herzinfarkt, postoperative Thromboseprophylaxe.

Kontraindikationen: hämorrhagische Diathesen, schwere Leberzellschäden, Ulcera, Leukämien, Schwangerschaft, Hypertonie über 200 syst. und 120 diast., fortgeschrittene Gefäßsklerose, Eingriffe am ZNS, älter als 70 Jahre u.a.m. (VINNAZER; STEIN).

Dosierung: bei einem Quickwert von 100 % vor Behandlungsbeginn ca. 1 Tbl./10 kg KG, aber nicht mehr als 6 Tabletten. Unter Quickkontrolle allmähliche Reduzierung auf einen Erhaltungswert mit einem therapeutischen Quickbereich von 15 - 30 %. Pyknisch-athletische Typen benötigen mehr als leptosom-asthenische (JÜRGENS).

Antagonist: Vitamin K_1. Der Wirkungseintritt erfolgt erst nach 3 - 12 Stunden, wenn die Leber genügend Prothrombin nachgeliefert hat.

Therapiedauer: hier gehen die Meinungen weit auseinander: Sie ist abhängig von Indikation und Schwere der Grundkrankheit. (PFEIFER will z. B. zur Abschlußtherapie einer akuten Lungenembolie für 4 Wochen bis 6 Monate Marcumar geben, BAUMANN nach einem Herzinfarkt nach Möglichkeit Marcumar auf Lebenszeit).

2.2) Versuchsanordnung:

2.21) in vitro-Versuche:

Das Blut stammte von 20 Patienten, die alle zum Zeitpunkt der Versuche schon längere Zeit konstant mit Marcumar behandelt wurden und auf einen bestimmten Quickwert eingestellt waren: Mittelwert aus n = 20 = 28,9 sec = 14,5 %.

Zu je 5 ml Citratblut (9 Teile Blut/1 Teil 3,8 %ige Natriumcitratlösung) werden - entsprechend der in vivo gegebenen therapeutischen Dosierung in Liter Plasmasubstitut pro 5 Liter Blut - 0,5 ml, 1,0 ml, 1,5 ml und 2,0 ml der jeweiligen Infusionslösung zugesetzt. Zur Gewinnung des Plasmas wird das Blut bei 3000 U/min 15 Minuten lang zentrifugiert und sofort untersucht.

2.22) in vivo-Versuche:

2.221) Patientengut:

Als Versuchspersonen dienten ebenfalls Patienten, die alle zum Zeitpunkt der Untersuchung schon längere Zeit im Rahmen ihrer Grundkrankheit mit Marcumar behandelt wurden und auf einen bestimmten Quickwert eingestellt waren. Sie wiesen keine Leberschäden auf. Ihre Gerinnungsstörung war nur durch die Marcumar-Therapie bedingt.

Aufschlüsselung der Versuchsgruppen:

Plasmasubstitut		Macrodex	Haemaccel
Patientenanzahl		n = 10	n = 10
Alter (von - bis)		36 - 59 Jahre	39 - 65 Jahre
Geschlechtsverteilung	♂	8	7
	♀	2	3
Quickmittelwert		25 % = 20,8 sec	24 % = 21,6 sec
Diagnosen:			
arter. Durchblutungsstörung		6	5
Thrombosen		3	2
Zust. n. Embolektomien		1	3

2.222) Untersuchungsschema:

Es wurden jeweils 1000 ml der betreffenden Infusionslösung in einem Zeitraum von ca. 5 Stunden infundiert. Die Tropfgeschwindigkeit betrug ca. 70/min.. Vor Infusion wurde mit einer Plastikspritze zum einmaligen Gebrauch Blut zur Ermittlung des Ausgangswertes entnommen. Die weiteren Punktionen erfolgten unmittelbar nach Infusionsende, d. h. 5 Stunden nach Infusionsbeginn, dann 10 Stunden nach Infusionsbeginn und 24 Stunden nach Infusionsbeginn.
Die Abnahmezeiten lagen bei 9, 14,19 und wieder bei 9 Uhr und somit außerhalb der von WULF (80) beschriebenen Tagesschwankungen der Gesamtgerinnungsaktivität.

2.223) Blutentnahmetechnik:

Mittels einer Einmalkanüle punktierten wir eine Armvene. Dann wurde mit einer 5 ml-Plastikeinmalspritze, in die schon 0,5 ml Natriumcitrat vorgelegt worden waren, 4,5 ml Blut aufgezogen. Das Blut wurde gleich nach der Entnahme untersucht.

2.3) Untersuchungsmethoden:

Sämtliche Gerinnungszeiten wurden mit dem Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS bestimmt. Die Erfassung des Gerinnungseintritts erfolgt automechanisch durch einen nach dem Prinzip der herkömmlichen Häkchenmethode arbeitenden elektrischen Gerinnungszeitmesser. Das Gerät ist bei Betrieb auf eine konstante Temperatur von 37° C eingestellt. Der Mittelwert aus drei Einzelmessungen wurde jeweils ermittelt.

2.31) Plasma-Rekalzifizierungszeit (SCHWICK):

Prinzip: Durch Zusatz von Reagenzien, die Ca-Ionen binden, wie Citrat oder Oxalat, wird Blut ungerinnbar gemacht. Wenn man dem durch Zentrifugieren gewonnenen Plasma Ca-Ionen zusetzt, gerinnt dieses wieder. Die Zeit von der

Zugabe der Ionen bis zur Gerinnung wird als Rekalzifizierungszeit bezeichnet. Sie ist in erster Linie abhängig von den Faktoren der Plasmathrombokinasebildung (Faktor VIII, IX, X, Plättchenfaktor 3) oder von Faktoren, die störend auf die Bildung der aktiven Plasma-Thrombokinase einwirken (Heparin, Antithrombokinasen).

Die Normalzeit liegt zwischen 80 und 130 sec.

Technik: $\sigma = \pm 5{,}0$ sec

Reagenzien: m/40 $CaCl_2$-Lösung

Ausführung: Zu einem im Schnitger stehenden Glasröhrchen mit 0,1 ml Citratplasma werden 0,1 ml aqua dest. hinzugesetzt, nach 30 sec mit 0,1 ml $CaCl_2$-Lösung versetzt und die Gerinnungszeit bestimmt.

2.32) Bestimmung der "Partiellen Thromboplastinzeit" (PTT):

Prinzip: Im Gegensatz zu "komplettem Thromboplastin" (= Gewebe-Thrombokinase), dessen Zusatz zusammen mit Ca-Ionen bei Plasmaproben von Hämophilie A- oder -B-Patienten dieselben Gerinnungszeiten liefert wie bei normalem Plasma, läßt sich bei Verwendung des "partiellen Thromboplastins" eine wesentliche Verlängerung der Gerinnungszeiten bei Hämophilen beobachten (LANGDELL). Normalwert: 40 - 60 sec.

Technik: $\sigma = \pm 1{,}22$ sec

Reagenzien: partielle Thrombokinase-Lösung
m/40 $CaCl_2$-Lösung

Ausführung: zu einer Mischung von 0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml part. Thrombokinase-Lösung im Wasserbad von 37° C fügt man 0,1 ml Calciumchlorid-Lösung und bestimmt die Gerinnungszeit.

2.33) Thromboplastinzeit nach QUICK (SCHWICK):

Prinzip: Es handelt sich um eine Einphasenbestimmung von Faktoren der ersten Gerinnungsphase. Bei der Rekalzifizierung wird dem Plasma außer Ca^{++}-Ionen eine optimale Menge

Gewebsthrombokinase zugesetzt, welche eine relativ kurze und gut reproduzierbare Gerinnungszeit des Plasmas bewirkt. Außer Prothrombin werden die Faktoren V/VI, VII, X sowie Antithrombine und Fibrinogen erfaßt. Die Normalwerte liegen bei 12 - 13 sec.

Technik: $\sigma = \pm 0{,}25$ sec

Reagenzien: Gewebsthrombokinase
m/40 $CaCl_2$-Lösung

Ausführung: Mit einer Tuberkulinspritze werden 0,1 ml Gewebsthrombokinase und 0,1 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung einem im SCHNITGER stehenden und auf 37° C angewärmten Glasröhrchen mit 0,1 ml Citratplasma zugesetzt. Gleichzeitig wird das Zählwerk in Tätigkeit gesetzt und nach Beendigung der Gerinnung die gestoppte Gerinnungszeit abgelesen.

2.34) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (SCHWICK):

Prinzip: Es werden die Plasmagerinnungszeiten nach Zugabe standardisierter Thrombinlösungen gemessen. Sie erfaßt ebenfalls mehrere Faktoren und wird beeinflußt durch den Gehalt des Plasmas an Antithrombin II und III, an Fibrinogen und Fibrinogenabbauprodukten ("Antithromb. VI). Die Normalwerte liegen bei 18 - 25 sec.

Technik: $\sigma = \pm 0{,}59$ sec

Reagenzien: Test-Thrombin-Behringwerke
Der Inhalt des Fläschchens mit Test-Thrombin wird in 1 ml dest. Wasser gelöst und als Thrombinstammlösung im Kühlschrank bei 0° C aufbewahrt.

Ausführung: Vor Beginn der Bestimmung wird die Stammlösung 1 : 10 mit aqua dest. verdünnt. In einem auf 37° C vorgewärmten Glasröhrchen werden 0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml aqua dest. für 20 - 30 sec auf die gleiche Temperatur gebracht und dann werden 0,1 ml der Thrombinverdünnung hinzugefügt. Gleichzeitig wird die Gerinnungszeit gestoppt.

2.35) Fibrinogenzeit-Bestimmung nach CLAUSS (SCHWICK):

Prinzip: Venenblut wird mit einer relativ großen Menge Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt hierbei in erster Linie vom Fibrinogengehalt des Blutes ab. Die Normalwerte liegen zwischen 10 und 13 sec.

Technik: $\sigma = \pm 0{,}36$ sec

Reagenzien: Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH = 6,7
Topostasin-Lösung (Test-Thrombin)

Ausführung: Auf 1 Tropfen 10 %iger e-Aminocapronsäure, welche hemmend auf die Fibrinolyse wirkt, wird 1 ml Citratblut gegeben. Davon werden 0,2 ml mit 1,8 ml Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer (pH = 6,7) 1 : 10 verdünnt. Von dieser Verdünnung werden 0,2 ml mit 0,2 ml einer Topostasin-Lösung (entspricht 10 N.I.H.-Einheiten Thrombin) versetzt und die Gerinnungszeit gemessen.

2.36) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von Prothrombin (SCHWICK) (Faktor II):

Prinzip: Wenn das zu untersuchende Plasma zu einem Substrat gegeben wird, das alle Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme des Prothrombins im Überschuß enthält, ist es möglich, Prothrombin mit ausreichender Genauigkeit zu bestimmen. Die erhaltene Gerinnungszeit ist proportional dem Prothrombingehalt des zu untersuchenden Plasmas.

Normalwerte 28 - 31 sec. $\sigma = \pm 0{,}65$ sec

Technik:

Reagenzien: Prothrombin-Reagenz Behringwerke
(enthält die Faktoren V, VII und X, Fibrinogen und Thrombokinase)
m/40 $CaCl_2$-Lösung
Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer pH = 7,6

Ausführung: Der Inhalt einer Ampulle Prothrombin-Reagenz wird in 1 ml aqua dest. gelöst. Das Patientenplasma wird 1 : 20 mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer (pH = 7,6) verdünnt. Von dieser Verdünnung werden 0,2 ml mit 0,2 ml Prothrombinreagenz in ein im SCHNITGER stehendes Glasröhrchen pipettiert und nach 20 - 30 sec die Gerinnungsreaktion mit 0,1 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung in Gang gesetzt. Die Gerinnungszeit wird gestoppt.

2.37) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von Faktor V (Accelerin) (SCHWICK):

Prinzip: das gleiche wie bei der Einphasenbestimmung von Prothrombin (s. 2.135). Das hierfür zur Verfügung stehende Reagenz enthält Prothrombin, die Faktoren VII und X, Fibrinogen und Thrombokinase. Alle diese Faktoren beeinflussen neben Faktor V die Einphasengerinnungszeit. Somit ist die ermittelte Gerinnungszeit dem Faktor V-Gehalt direkt proportional. Normalwerte 34 - 37 sec.

Technik: $\sigma = \pm 0{,}97$ sec

Reagenzien: Faktor V-Reagenz Behringwerke
m/40 $CaCl_2$-Lösung
Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer (pH = 7,6)

Ausführung: in gleicher Weise wie die Prothrombinbestimmung.

2.38) Einphasenverfahren zur Bestimmung von Faktor VII (Convertin) (SCHWICK):

Prinzip: das gleiche wie 2.135 und 2.136. Das entsprechende Reagenz enthält alle die Einphasengerinnungszeit bestimmenden Gerinnungsfaktoren außer Faktor VII. Normalwerte 29 - 32 sec.

$\sigma = \pm 0{,}45$ sec

Technik:

Reagenzien: Faktor VII-Reagenz Behringwerke
m/40 $CaCl_2$-Lösung
Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer (pH = 7,6)

Ausführung: in gleicher Weise wie bei der Bestimmung von Prothrombin und Faktor V. Die Gerinnungszeit ist dem Faktor VII-Gehalt des untersuchten Plasmas direkt proportional.

3) ERGEBNISSE:

3.1) Statistik:

Die statistische Ausrechnung erfolgte mit den in Sekungen gemessenen Werten. Da es bei diesen Untersuchungen nur auf die relative Änderung der Gerinnungsfähigkeit unter dem Einfluß der Infusionslösungen ankam, haben wir zur besseren Übersicht in den graphischen Darstellungen die Ausgangswerte gleich 100 % gesetzt und die betreffenden zweiten, dritten, vierten und bei den vitro-Versuchen auch die fünften Werte darauf bezogen. Die statistische Berechnung erfolgte jedoch unabhängig davon mit den Absolutwerten.

Es wurde nach folgenden Formeln gerechnet (60):

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\Sigma x^2}{n-1}}$$

$$Q = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

Q = Signifikanz
α_1 = Mittel der Ausgangswerte
α_2 = Mittel der Plasmawerte mit einer bestimmten Menge Infusionslösung bzw. nach einer bestimmten Zeit
σ = Streuung
n = Zahl der Einzelmessungen
p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die entsprechenden p-Werte wurden aus der Geigy-Tabelle entnommen (23).

Die statistischen Ergebnisse wurden zunächst nach Untersuchungsmethoden in Tabellen und graphischen Darstellungen zusammengestellt; die Streuung der Mittelwerte wurde in Säulen eingetragen nach der Formel

$$\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

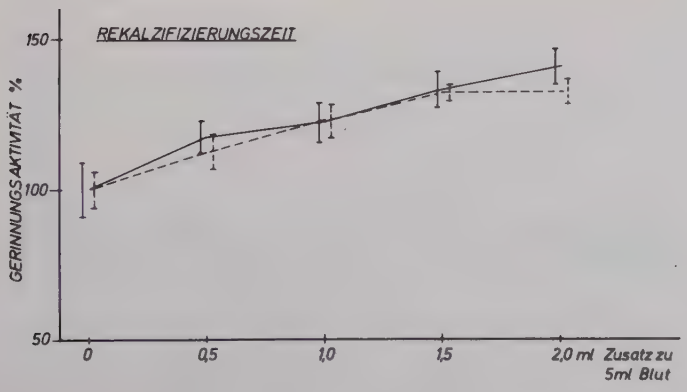
3.2) Graphische und tabellarische Darstellung der Ergebnisse:

3.21) in vitro

3.211) Plasma-Rekalzifizierungszeit

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	117,6	122,6	133,8	141,1
Absolutwert (sec)	174,4	143,7	135,0	115,5	102,7
Statistik (p)		0,05	0,025	0,0025	0,0005

MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	112,7	123,2	132,6	132,6
Absolutwert (sec)	162,6	142,1	124,9	109,6	109,6
Statistik (p)		0,05	0,005	< 0,0005	< 0,0005



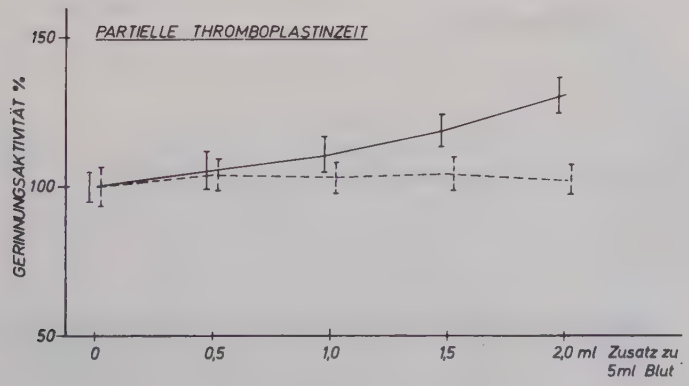
———————— HAEMACCEL (Die Symbole für die beiden
- - - - - - - - MACRODEX Lösungen werden jedesmal beibehalten).

Veränderungen in den Darstellungen nach oben bedeuten Zunahme der Gerinnungsaktivität, d. h. Abnahme der Gerinnungszeit.

3.212) Bestimmung der "Partiellen Thromboplastinzeit" (PTT):

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	105,3	110,9	119,4	131,2
Absolutwert (sec)	66,0	62,5	58,8	53,2	45,4
Statistik (p)		0,25	< 0,1	0,01	0,0005

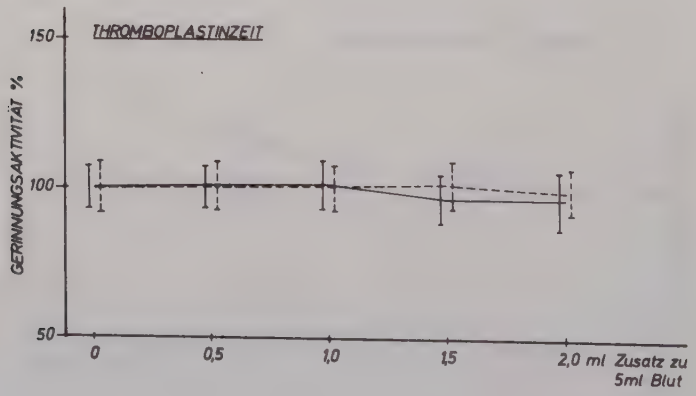
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	104,0	103,4	104,4	102,5
Absolutwert (sec)	70,7	67,9	68,3	67,6	68,9
Statistik (p)		< 0,35	0,35	0,3	< 0,4



3.213) Thromboplastinzeit nach QUICK:

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	100,7	101,0	96,6	96,2
Absolutwert (sec)	29,0	28,8	28,7	30,0	30,1
Statistik (p)		< 0,475	0,45	0,35	< 0,4

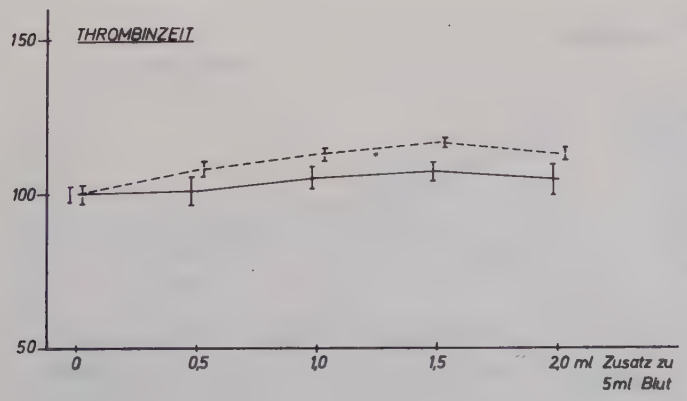
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	100,6	100,6	101,3	98,7
Absolutwert (sec)	31,2	31,0	31,0	30,8	31,6
Statistik (p)		0,475	-	0,45	0,45



3.214) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit:

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	101,0	105,2	107,6	105,2
Absolutwert (sec)	21,0	20,8	19,9	19,4	19,9
Statistik (p)			0,1	< 0,05	0,15

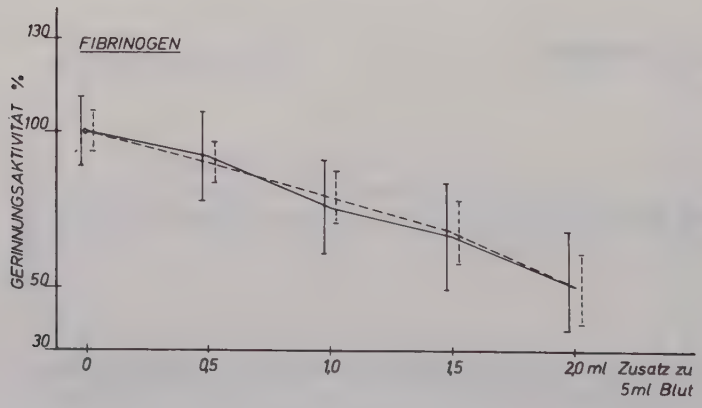
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	108,3	113,2	116,7	113,7
Absolutwert (sec)	20,4	18,7	17,7	17,0	17,6
Statistik (p)		0,025	0,0025	< 0,0005	< 0,00025



3.215) Fibrinogenzeit-Bestimmung nach CLAUSS:

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	91,9	75,6	66,7	50,4
Absolutwert (sec)	12,3	13,3	15,3	16,4	18,4
Statistik (p)		< 0,35	0,1	0,05	0,0125

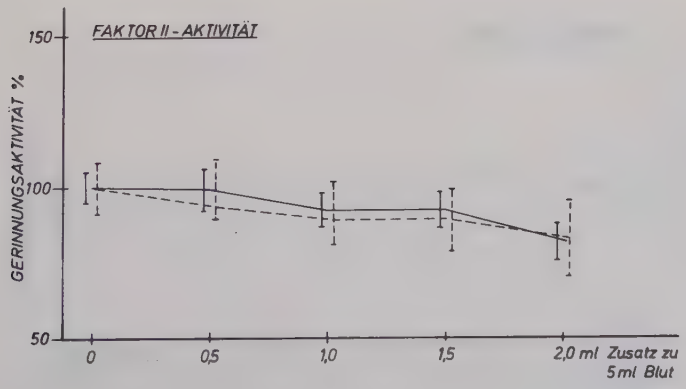
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	90,2	78,9	68,3	50,4
Absolutwert (sec)	12,3	13,5	14,9	16,2	18,4
Statistik (p)		0,15	0,025	< 0,01	0,0005



3.216) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von Prothrombin (Faktor II):

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	99,2	92,4	92,4	82,6
Absolutwert (sec)	84,6	85,3	91,0	91,0	99,3
Statistik (p)		0,45	0,2	0,2	<0,025

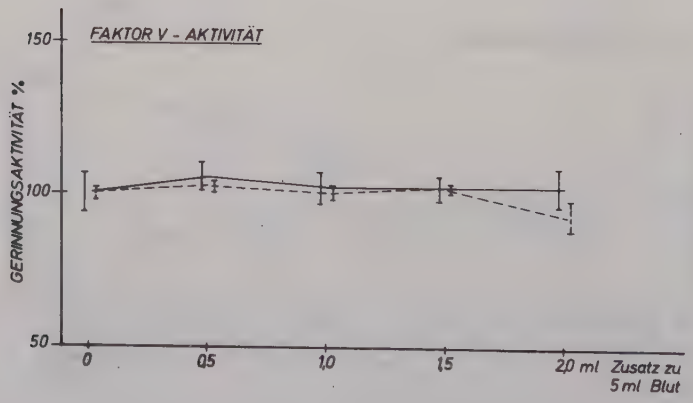
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzt Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	94,0	89,7	89,6	83,4
Absolutwert (sec)	87,8	93,1	96,8	96,9	102,4
Statistik (p)		0,3	<0,25	0,2	<0,15



3.217) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von Faktor V (Accelerin):

HAEMACCEL		Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung	(ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	105,5	102,4	102,4	102,2
Absolutwert	(sec)	45,0	42,6	44,0	44,0	44,1
Statistik	(p)		0,15	0,4	0,35	0,4

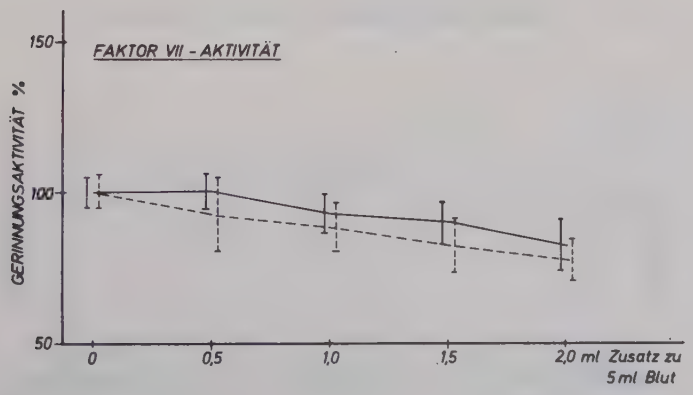
MACRODEX		Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung	(ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	102,4	100,2	102,4	93,4
Absolutwert	(sec)	42,3	41,3	42,2	41,3	45,1
Statistik	(p)		0,2	$<0,475$	0,2	0,1



3.218) Einphasenverfahren zur Bestimmung von Faktor VII (Convertin):

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	100,4	93,0	90,4	82,5
Absolutwert (sec)	96,6	96,2	103,4	105,9	113,5
Statistik (p)			0,2	< 0,15	< 0,05

MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10				
Zu 5 ml Blut zugesetzte Infusionslösung (ml)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	92,3	88,5	82,0	82,4
Absolutwert (sec)	95,7	91,6	106,7	112,9	112,5
Statistik (p)		< 0,25	< 0,15	0,05	< 0,05

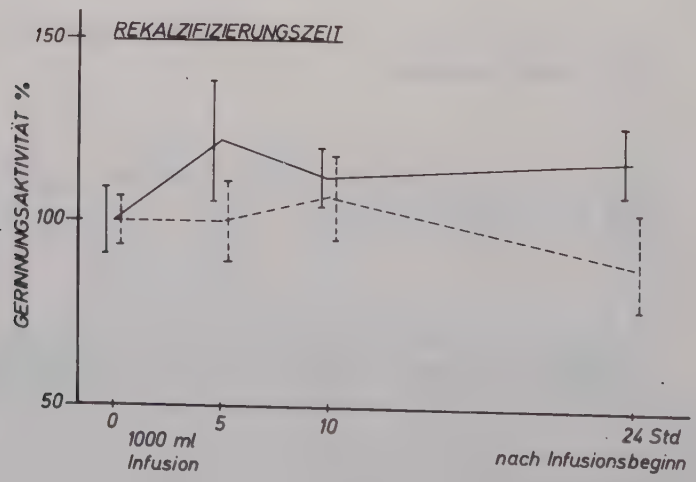


3.22) in vivo:

3.221) Plasma-Rekalzifizierungszeit:

HAEMACCEL		Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)		vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	121,3	112,4	116,8
Absolutwert	(sec)	142,5	112,1	124,8	118,5
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)			< 0,15	0,15	0,1

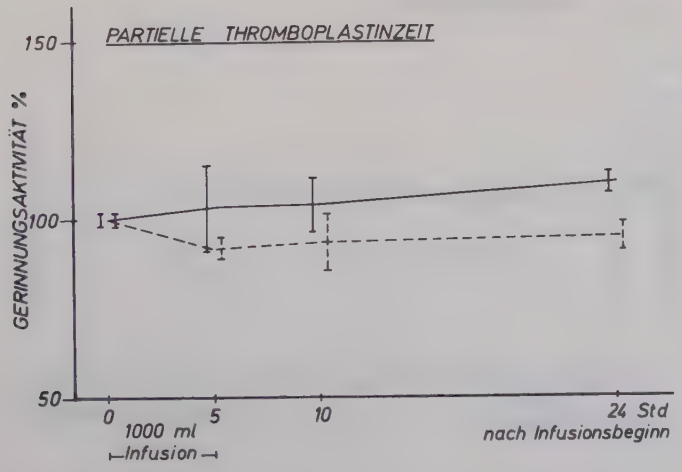
MACRODEX		Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (std)		vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	100,0	107,1	88,7
Absolutwert	(sec)	167,9	167,9	155,9	186,9
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)			-	0,35	< 0,25



3.222) Bestimmung der "Particllen Thromboplastinzeit (PTT):

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)	vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	102,9	103,9	109,6
Absolutwert (sec)	51,0	49,5	49,0	46,1
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)		0,4	0,3	$<0,01$

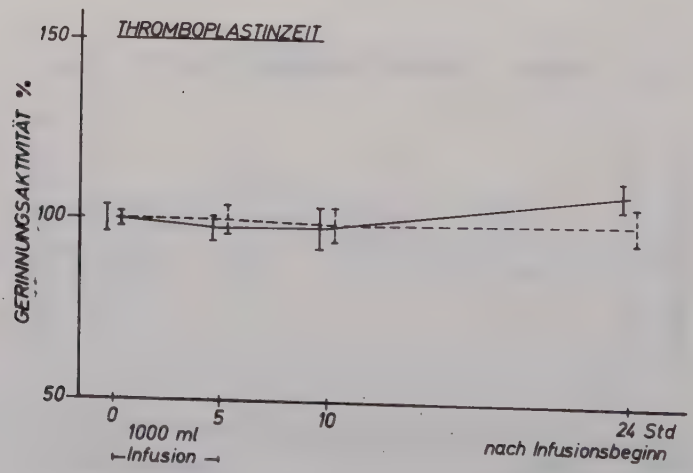
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)	vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	91,8	93,4	94,8
Absolutwert (sec)	55,9	60,5	59,6	58,8
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)		0,025	$<0,25$	$<0,15$



3.223) Thromboplastinzeit nach QUICK:

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)	vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität (%)	100	97,7	98,1	107,9
Absolutwert (sec)	21,6	22,1	22,0	19,9
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)		< 0,35	< 0,4	0,1

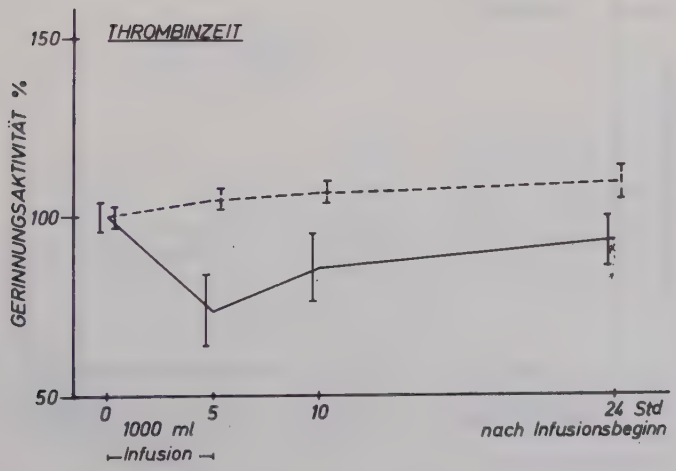
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)	vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität (%)	100	100,0	99,0	100,0
Absolutwert (sec)	20,8	20,8	21,0	20,8
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)		-	0,4	-



3.224) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit:

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)	vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	74,0	85,8	92,9
Absolutwert (sec)	16,9	21,3	19,3	18,1
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)		0,0125	<0,1	<0,2

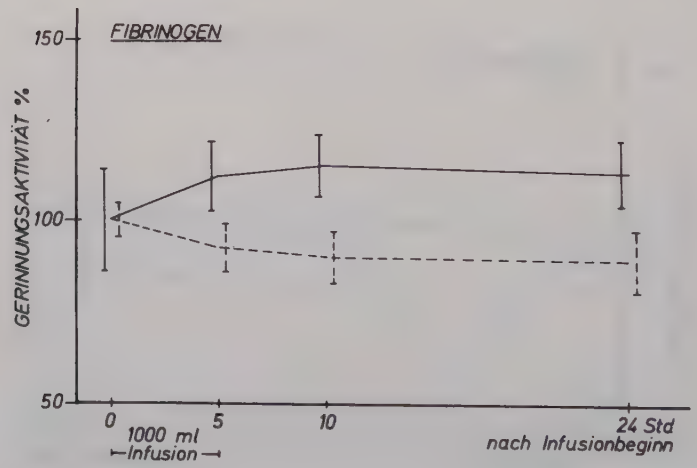
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)	vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität (%)	100,0	104,4	106,7	109,4
Absolutwert (sec)	18,0	17,2	16,8	16,3
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)		<0,2	0,1	0,05



3.225) Fibrinogenzeit-Bestimmung nach CLAUSS:

HAEMACCEL	Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)	vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität (%)	100	111,8	114,7	112,8
Absolutwert (sec)	10,2	9,0	8,7	8,9
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)		$<0,25$	$<0,2$	0,2

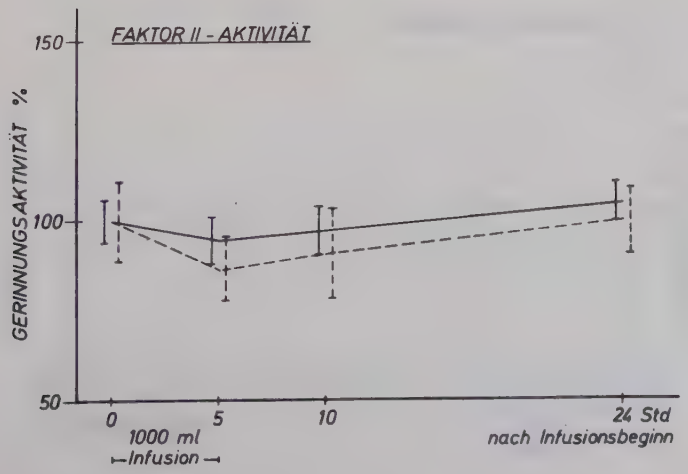
MACRODEX	Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)	vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität (%)	100	92,4	89,8	89,0
Absolutwert (sec)	11,8	12,7	13,0	13,1
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)		0,2	0,1	$<0,15$



3.226) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von Prothrombin (Faktor II):

HAEMACCEL		Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)		vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	94,6	96,9	104,4
Absolutwert	(sec)	64,3	67,8	66,3	61,5
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)			0,25	0,35	0,3

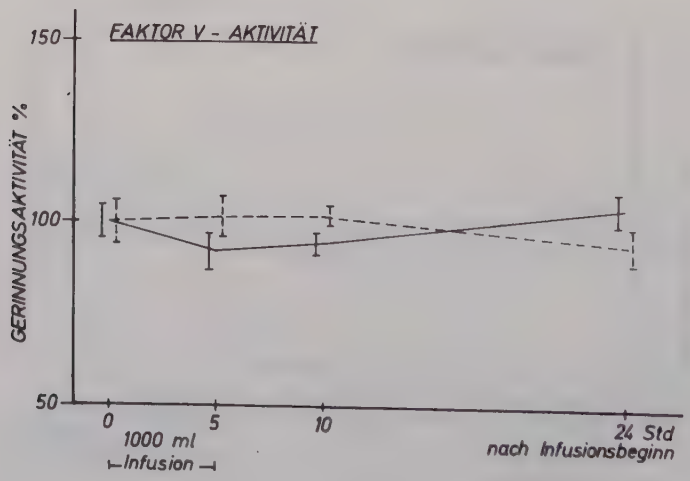
MACRODEX		Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)		vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	86,4	90,7	99,3
Absolutwert	(sec)	58,9	66,9	64,4	59,3
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)			< 0,2	< 0,3	0,4875



3.227) Einphasenverfahren zur spezifischen Bestimmung von Faktor V (Accelerin):

HAEMACCEL		Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)		vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	92,2	94,3	103,9
Absolutwert	(sec)	38,5	41,5	40,7	37,0
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)			$<0,15$	$<0,2$	$<0,3$

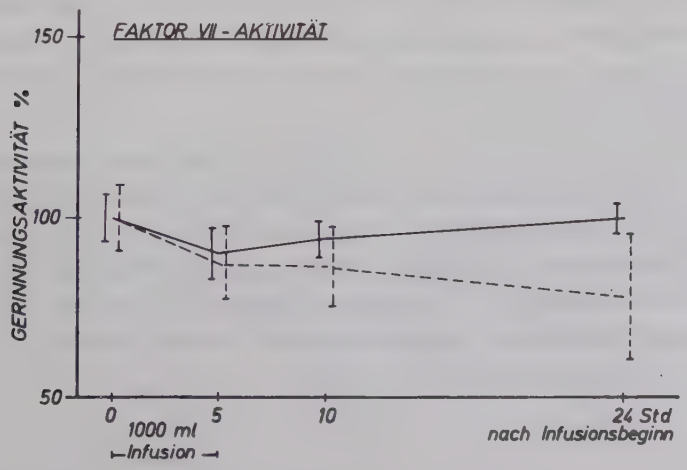
MACRODEX		Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)		vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	101,5	101,7	96,6
Absolutwert	(sec)	41,1	40,5	40,4	42,5
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)			0,4	$<0,4$	$<0,35$



3.228) Einphasenverfahren zur Bestimmung von Faktor VII (Convertin):

HAEMACCEL		Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)		vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	90,0	94,0	99,5
Absolutwert	(sec)	65,3	71,8	69,2	65,6
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)			0,15	$<0,25$	0,475

MACRODEX		Mittelwerte aus n = 10			
Zeitpunkt der Blutabnahme bezogen auf Infusionsbeginn (Std)		vor	5	10	24
Gerinnungsaktivität	(%)	100,0	87,7	86,3	78,1
Absolutwert	(sec)	63,5	71,3	72,2	77,4
Statistik bezogen auf Ausgangswert (p)			$<0,2$	0,15	$<0,15$



4) DISKUSSION:

A) Allgemeine Erklärungsmöglichkeiten zur Änderung der Gerinnungsaktivität nach Applikation von Plasmasubstituten:

Die E r h ö h u n g der Gerinnungsaktivität kann erklärt werden mit dem Zustandekommen einer optimalen Kalziumkonzentration, mit dem Gehalt der Lösungen an fibrinoplastischen Substanzen oder mit der Einschwemmung von gerinnungsfördernden Faktoren in die Blutbahn aus den extravasalen Flüssigkeitsdepots. MÜLLER et al. fanden, daß diese Proteine die verzögernde Wirkung des Macrodex auf die Gerinnung abschwächen und den beschleunigenden Effekt des Haemaccel verstärken. Sie stammen aus Blutdepots, die infolge des plasmasubstitutbedingten Sogs entleert werden, oder (und) aus dem die Gefäße umgebenden Interstitium. Als Blutspeicher kommen Milz und subpapilläre Plexus der Haut in Betracht. Sie sind nach LASCH entscheidende Faktoren in der Gesamtgerinnungsbilanz. Er wies durch den Prothrombinkreislauf nach, daß Depotblut eine höhere Gerinnungsaktivität hat als zirkulierendes. Depotblut geht nicht durch die Leber, erfährt also keine Leberclearance. Mit der Erschöpfung des Volumeneffektes der Plasmasubstitute versiegt aber auch der Einstrom gerinnungsaktiver Acceleratoren und damit der teilweise Ausgleich der durch Dextran verursachten Gerinnungsverzögerung. Beim Haemaccel kommt es auch zu einer Verminderung des aktuellen Gerinnungspotentials, aber nicht zu Blutungsneigung.

Eine V e r m i n d e r u n g der Gerinnungsaktivität kann entstehen durch Verdünnung oder durch spezifische Hemmung einzelner Faktoren über die Verdünnung hinaus, durch Einschwemmung solcher Hemmstoffe aus den Depots, durch Vorbehandlung mit Antikoagulantien und einen daraus folgenden möglichen Summationseffekt, durch Vorliegen einer haemorrhagischen Diathese.

Die Klärung der Ursachen dieser Veränderungen im Einzelnen ist nur selten möglich, da die Ergebnisse häufig ein Produkt aus verschiedenen der o. a. Komponenten darstellen.

B) Diskussion unserer Ergebnisse:

Bei der Rekalzifizierungszeit, die ein Bild der Gesamtgerinnung gibt, finden wir in vitro nach Haemaccel übereinstimmend mit den Werten von MÜLLER und LOSKE eine Aktivitätszunahme, nur mit größerem Ausmaß. Wir gingen allerdings infolge der "Marcumarisierung" von enorm langen Anfangswerten aus. Unsere Ergebnisse sind statistisch gesichert, wobei für die Verkürzung der Gerinnungszeit nach Haemaccel die Kalziumionenkonzentration der Lösung (12,5 mval/l) verantwortlich sein kann. Nach Macrodex ergab sich bei uns ebenfalls eine signifikante Zunahme der Gerinnungsaktivität mit nahezu parallelem Kurvenverlauf zum Haemaccel, während MÜLLER und LOSKE eine nicht gesicherte Tendenz zur Abnahme nachweisen.

In vivo wurde nach Haemaccel bei Infusionsende eine Aktivitätszunahme von 21 % erreicht, die sich 5 Stunden später wieder zu normalisieren schien, um nach 24 Stunden noch einmal zuzunehmen. Da Haemaccel nach 10 Stunden eliminiert ist, könnte man diesen späten Anstieg auf eine Kompensation von Seiten des Organismus zurückführen.

Bei Macrodex kam es erst 10 Stunden nach Infusionsbeginn zu einer leichten Zunahme der Aktivität (7 %), die nach 24 Stunden in eine Abnahme um 11 % - bezogen auf den Ausgangswert - umschlug. Letzteres Ergebnis könnte man damit erklären, daß das Dextran die Synthese der entsprechenden Gerinnungsfaktoren in der Leber behindert. Weder

unsere Ergebnisse noch die gleichsinnigen Werte von SCHOLZ waren statistisch zu sichern. Auch MÜLLER erhält bei gerinnungsgesunden Versuchspersonen einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf. SCHRICKEL hat eine gesicherte Aktivitätsabnahme nach Macrodex von 26 % und führt sie auf den Abfall des Faktor VIII zurück.

Hinsichtlich der Faktoren im Intrinsic-System hatte SCHOLZ 24 Stunden nach Haemaccel eine Aktivitätsminderung des Faktor IX gefunden, LASCH unter den o. a. Versuchsbedingungen einen Abfall der Faktoren VIII und IX um 10 - 25 %. Unsere Ergebnisse - wir bestimmten die P a r t i e l l e T h r o m b o p l a s t i n z e i t - brachten in etwa in vitro und in vivo gleiche Ergebnisse: 24 Stunden nach Haemaccel-Infusion kommt es in vivo allmählich zu einer signifikanten Aktivitätszunahme, dagegen bei Macrodex unmittelbar nach Infusionsende zu einer statistisch gesicherten Abnahme der Aktivität, die wohl auf den von anderen Autoren beschriebenen Konzentrationsverlust des Faktor VIII zurückgeführt werden kann. So fand SCHRICKEL einen signifikanten Abfall von Faktor VIII nach Macrodex um 26 %.

Beim Q u i c k t e s t gaben wir die Ergebnisse ebenfalls in Sekunden an, um sie direkt mit anderen Tests vergleichen zu können. Das war möglich, da die Werte durch die Antikoagulantien-Vorbehandlung im niederen Quickprozentbereich lagen und somit relativ große Zeitunterschiede relativ geringe Prozentunterschiede bedingten. Übereinstimmend mit SCHOLZ, der weder nach Macrodex noch nach Haemaccel größere Änderungen als $\pm$ 3 % fand, konnten wir im Quicktest die gefundenen Aktivitätsänderungen der Prothrombin- und Proconvertinaktivität nicht zum Ausdruck bringen, wohl wegen der gleichzeitig in den Test mit eingehenden und kompensierenden geringen bzw. gegenläufigen Reaktionen der Proaccelerin- und Fibrinogenaktivität.

In vitro war unsere Versuchsanordnung identisch mit denen von MÜLLER und LOSKE. Entsprechend waren unsere Ergebnisse nach Haemaccel. Nach Macrodex allerdings sahen wir keine Aktivitätsabnahme, evtl. weil nach Marcumar nicht mehr genügend Angriffspunkte in Form von gerinnungsaktiven Proteinen vorhanden waren. RIEDEL fand nach Macrodex eine Verlängerung der Thrombinbildung, die auch nach 10 Stunden noch anhielt. Sie war schon 1951 von LAUREL in vitro und in vivo nachgewiesen worden.
Die Ergebnisse von EUFINGER, der 1 Stunde nach Haemaccel einen Abfall schilderte, finden evtl. in seiner Versuchsanordnung eine Erklärung: er ließ in nur 60 Minuten 1000 ml "einlaufen", so daß die Veränderungen evtl. kreislaufbedingt waren.

In vitro stimmten die Ergebnisse der Aktivitätszunahme in der T h r o m b i n z e i t bei Haemaccel und Macrodex in der Tendenz mit denen von MÜLLER und LOSKE überein, waren aber im Ausmaß geringer. In Vivo ist die Abnahme nach Haemaccel unmittelbar nach Infusion mit einem Verdünnungseffekt zu erklären, da bald darauf eine Kompensation zu beobachten war. Auch MÜLLER fand eine allerdings nicht signifikante Aktivitätsminderung, während SCHOLZ und RIEDEL eine Tendenz zur Zunahme nachwiesen.
Nach Macrodex sahen wir eine Erhöhung der Gerinnungsaktivität, die zwar kleiner war als bei MÜLLER, SCHRICKEL, SCHOLZ und RIEDEL, aber doch die Erklärung von JACOBAEUS, LAUREL, NILSSON und anderen unterstrich, daß Macrodex einen fibrinoplastischen Effekt besitze, d. h. eine beschleunigte Fibrinbildung bewirke. VIERECK und KÖHLER erklärten diesen Effekt mit der Wirkung von Dextran auf Heparin: sie wiesen nach, daß Dextran die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin abschwächt, wobei in vivo offenbar ein teilweiser Ausgleich

durch Heparinnachschub möglich ist. So konnte MÜLLER nachweisen, daß die Gerinnungsverzögerung in vitro größer ist als in vivo und die gerinnungsbeschleunigende Wirkung nach Haemaccel in vivo größer ist als in vitro. In unseren vorliegenden Ergebnissen läßt sich das gleiche Verhalten nachweisen.

Die Verlängerung der F i b r i n o g e n z e i t in vitro, die mit steigender Konzentration nahezu gleichmässig zunahm, muß mit einem Verdünnungseffekt erklärt werden, wobei auffällig ist, daß die Kurven für Haemaccel und Macrodex fast deckungsgleich parallel laufen. In vivo fanden wir nach Haemaccel eine deutliche Tendenz zur Aktivitätszunahme ebenso wie SCHRICKEL, aber im Gegensatz zu EUFINGER, PFEIFER und SCHOLZ. Nach Macrodex zeigte sich dagegen die Tendenz zur Abnahme, die aber nicht wie bei SCHOLZ und SCHRICKEL statistisch zu sichern war. PFEIFER fand ebenfalls einen erheblichen Abfall von Fibrinogen und wies dabei auf die Gefahr der intravasalen Fibrinogenpraecipitation hin. Er hält deswegen ebenso wie die o. a. Autoren die Anwendung von Dextran in höheren Dosen für bedenklich.

Bei der Bestimmung der P r o t h r o m b i n a k t i v i t ä t ergaben sich in vitro nur geringe Veränderungen im Sinne einer Aktivitätsminderung. Nur nach Haemaccel und erst bei einer Dosis von 2,0 ml Lösung auf 5 ml Blut (entsprechend 2000 ml Lösung auf 5 Liter Blut) wird diese Änderung signifikant. Etwa entsprechende Ergebnisse fand auch LOSKE.
In vivo war die Tendenz gleich, allerdings mit größeren Auswirkungen nach Macrodex. Nach 24 Stunden ließ sich eine deutliche Gegenregulation feststellen.
HAVERS fand keine Veränderungen im Prothrombinspiegel nach Haemaccel. Er machte seine Messungen aber auch erst 24 und 72 Stunden nach Infusionsende, also zu einer Zeit, zu der Haemaccel längst wieder eliminiert ist.

FROESCHLIN infundierte unterschiedliche Mengen Haemaccel (500 - 1500 ml) und fand bei der Hälfte der Fälle eine Zunahme der Gerinnungsaktivität, aber im arithmetischen Mittel aller Resultate keine Gerinnungsveränderungen.
SCHOLZ fand nach Haemaccel wie nach Macrodex nur einen geringen nicht signifikanten Abfall.
SEEGERS stellte nach Macrodex eine Verminderung der Prothrombinaktivität fest. Als Erklärung ermittelte er 1955 mit Rinderblut, daß Dextran die Threoneaktivität aufheben kann, also auch in den Prothrombinumwandlungsprozeß eingreift, wobei HMD stärker wirksam ist als NMD.
SCHRICKEL fand eine Minderung um 17 %, die signifikant war.
JACOBAEUS führte einen ähnlichen Aktivitätsverlust auf die Verdünnungswirkung zurück.

An der P r o a c c e l e r i n aktivität ändert sich praktisch nichts, weder in vivo noch in vitro: die Änderungen sind noch geringer als bei SCHOLZ, der eine mäßige Tendenz zur Aktivitätsabnahme nach beiden Lösungen fand. Die Ergebnisse decken sich mit denen von LOSKE in vitro und von JACOBAEUS in vivo, die als Ursache eine Verdünnung angeben.

Die P r o c o n v e r t i n aktivität zeigt in vitro für beide Medikamente einen konzentrationsabhängigen Abfall. Dieser ist bei Macrodex zu jedem Meßzeitpunkt fast gleichmäßig stärker als bei Haemaccel, wahrscheinlich aufgrund des größeren Volumeneffektes von Macrodex. Unterstrichen wird hierdurch die Auffassung von MÜLLER, daß Präparate mit größerer Volumenwirkung auch eine größere Diskrepanz der Gerinnungsveränderungen zwischen Reagensglas und Organismus zeigen, insofern als im Reagensglas keine zusätzliche Flüssigkeit aus Depots mobilisiert werden kann, wie es in vivo geschieht.

Mit den in vitro-Ergebnissen stimmen die in vivo insoweit überein, als sich bei Haemaccel nach Infusionsende eine Tendenz zur Kompensation feststellen läßt, während nach Macrodex die Aktivität weiter abnimmt.

Da SCHOLZ mit nahezu gleicher Versuchsanordnung wie wir arbeitete - nur hinsichtlich der Versuchspersonen bestand ein Unterschied: er machte seine Untersuchungen an g e - r i n n u n g s g e s u n d e n Patienten - soll an dieser Stelle eine direkte Gegenüberstellung einiger Testergebnisse folgen, die bei uns durch die Marcumar-Vorbehandlung beeinflußt worden waren, nämlich die Faktoren II, VII und der QUICKtest. Wenn auch beide Ergebnisreihen im Quicktest keine signifikanten Änderungen ergeben, so lassen sich doch aus der Gegenüberstellung hinsichtlich der Tendenz wichtige Schlüsse ziehen:

5 Std. nach Infusionsbeginn von 1000 ml Lösung		Gerinnungsaktivität (%)	p	Gerinnungsaktivität (%)	p
FAKTOR II:		MACRODEX		HAEMACCEL	
	SEIBKE	86,4	$<0,2$	94,6	0,25
	SCHOLZ	92,8	0,2	98,3	0,65
FAKTOR V:					
	SEIBKE	101,5	0,4	92,2	$<0,15$
	SCHOLZ	93,4	0,5	97,9	0,85
FAKTOR VII:					
	SEIBKE	87,7	$<0,2$	90,0	0,15
	SCHOLZ	92,4	0,2	95,7	0,2
QUICK:					
	SEIBKE	100,0	-	97,7	$<0,35$
	SCHOLZ	100,6	0,7	99,8	-

Im Vergleich zu SCHOLZ sind die Veränderungen der Faktoren II und VII hier gleichsinnig, aber ausgeprägter. Als Erklärung mag dienen, daß der Spiegel dieser Faktoren durch Marcumar schon gesenkt worden war und jetzt bei leeren Depots hinsichtlich der Gerinnung ein Summationseffekt deutlich wird. Die Grenze zur Blutungsbereitschaft ist also bei den Marcumar-Patienten von vornherein viel näher als bei den Versuchspersonen von SCHOLZ. Der o. a. Summationseffekt ist bei Macrodex stärker ausgeprägt als bei Haemaccel, erscheint aber in therapeutischen Dosierungen von Macrodex - nicht mehr als 1000 ml - noch tolerierbar.

Aus vorliegenden Ergebnissen läßt sich für die tägliche Praxis folgender Schluß ziehen: insgesamt sind die Auswirkungen von Plasmasubstituten auf die Blutgerinnung bei gerinnungsgeschädigten Patienten in ihrer Tendenz deutlich ausgeprägter als bei gerinnungsgesunden. Doch es besteht keine unmittelbare Blutungsgefahr für den betreffenden Patientenkreis, wenn man die Menge der betreffenden Infusionslösungen im Rahmen der therapeutischen Grenzen beläßt.

Nach unseren Ergebnissen ist also unter o. a. Kautelen keine zusätzliche Indikationsbeschränkung hinsichtlich der Infusionstherapie bei "marcumarisierten" Patienten notwendig.

5) ZUSAMMENFASSUNG:

Es wurde die Einwirkung der Plasmasubstitute MACRODEX(R) und HAEMACCEL(R) auf die durch MARCUMAR(R) veränderte Blutgerinnung in vivo und in vitro untersucht.

Für die Bestimmung der Gesamtgerinnungsaktivität wurde die Plasma-Rekalzifizierungszeit bestimmt, für das intrinsic-system die Partielle Thromboplastinzeit, für das extrinsic-system die Thromboplastinzeit nach QUICK und für die Fibrinbildung die Plasma-Thrombinzeit. Ferner wurde die Änderung der Gerinnungsaktivität der Faktoren II, V und VII und des Fibrinogens ermittelt.

In vivo wurde jeweils 10 Marcumar-Patienten 1000 ml der betreffenden Infusionslösung innerhalb von 5 Stunden infundiert. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor, 5 Stunden, 10 Stunden und 24 Stunden nach Infusionsbeginn.

In vitro wurden zu je 5 ml Citratblut von ebenfalls insgesamt 20 Marcumar-Patienten 0,5 ml, 1,0 ml, 1,5 ml und 2,0 ml der jeweiligen Infusionslösung zugesetzt und die o. a. Testreihen durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden tabellarisch erfaßt, statistisch berechnet, graphisch dargestellt und diskutiert.

Nach H A E M A C C E L i n f u s i o n fanden wir in der Plasma-Rekalzifizierungszeit in vivo und in vitro eine statistisch gesicherte Aktivitätszunahme. Gleiche signifikante Ergebnisse wurden bei der Partiellen Thromboplastinzeit gefunden. Der Quicktest blieb praktisch unverändert durch das Zusammenwirken hemmender und fördernder Faktoren. Bei der Thrombinzeit kam es in vitro zu einer geringen Aktivitätszunahme, in vivo zu einer bald kompensierten Abnahme, so daß als Ursache eine Verdünnung angenommen werden kann.

Die Fibrinogenzeit war in vitro verlängert, dagegen in vivo deutlich verkürzt. Beim Faktor II kam es nur zu geringer Aktivitätsminderung, die erst bei 2,0 ml Infusionslösung pro 5 ml Blut signifikant wurde. Der Faktor V blieb unverändert, während es beim Faktor VII in vitro zu einem konzentrationsabhängigen Aktivitätsabfall kam.

Nach M A C R O D E X i n f u s i o n kam es in der Plasma-Rekalzifizierungszeit in vitro ebenfalls zu einer signifikanten Aktivitätszunahme, in vivo letztlich aber zu einer Abnahme, die auf Einwirkung vom Dextran auf die Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber zurückgeführt werden könnte. Den gleichen Grund nehmen wir an für die gesicherte Abnahme in vivo bei der Partiellen Thromboplastinzeit. Im QUICKtest kam es zu keinen eindeutigen Veränderungen. Die Aktivitätszunahme in der Thrombinzeit führen wir auf den fibrinoplastischen Effekt von Macrodex zurück. Die Verlängerung der Fibrinogenzeit dürfte ein reiner Verdünnungseffekt sein. Beim Faktor II kam es zu einer Aktivitätsminderung, die in vivo bald kompensiert wurde. Der Faktor V blieb wie nach Haemaccel praktisch unverändert, dagegen kam es beim Faktor VII in vivo und in vitro zu einem signifikanten Aktivitätsabfall, der in seinem Ausmaß auch auf die Wirkung von Marcumar zurückzuführen ist.

Abschließend kann man zusammenfassend sagen, daß insgesamt die Grenze zur Blutungsbereitschaft bei marcumarisierten Patienten erheblich näher ist als bei gerinnungsgesunden Patienten, daß aber trotzdem Infusionen von Plasmasubstituten in therapeutischer Dosierung - von Dextran nicht mehr als 1000 ml - ausreichend toleriert werden.

Es gibt nach unseren Ergebnissen also trotz der erarbeiteten Unterschiede zwischen gerinnungsgesunden und "marcumarisierten" Patienten unter Berücksichtigung der o. a. Kautelen keine zusätzliche signifikante Indikationseinschränkung hinsichtlich der Infusionstherapie.

6) LITERATUR:

1) ADELSON, E., W.H. CROSBY und W.H. ROEDER:
Further studies of a hemostatic defect caused by intravenous dextran.
L. lab. clin. Med. 45, 441-448 (1955).

2) AHNEFELD, F.W., M. HALMAGY und K. ÜBERLA:
Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel.
Anaesth. 5, 137-143 (1965).

3) AMMON, R.:
Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen Gewebe.
Enzymol. 25, 245-251 (1963).

4) BARK, J.:
Das Verhalten verschiedener Labortests zur Beurteilung der Verträglichkeit eines Plasmaexpanders
in: HORATZ, K., ERNY, P.: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag 106-114 (1964).

5) BAUMANN, G.:
Postoperative Behandlung nach gefäßrekonstruierenden Eingriffen im Abdomen und an den unteren Extremitäten.
Münch. med. Wschr. 14, 875-881 (1968).

6) BEDARIDA, G., P.L. CIPOLLI, B. MAGRASSI, S. MARICA und R. TURPINI:
Experimentelle und klinische Untersuchungen mit einem Plasmaexpander bei der Substitutionstherapie der zirkulierenden Flüssigkeitsmenge.
Minerva Anest. 29, 328-340 (1963).

7) BERGENTZ, S.-E., O. EIKEN und I.M. NILSSON:
The effect of dextran of various molecular weight on the coagulation in dogs.
Thromb. et Diath. haemorrh. 6, 15-24 (1961).

8) BLOOM, W.L. et BREWER, S.Jr.:
The independent yet synergetic effects of Heparin and Dextran.
Act. chir. Scand. Suppl. 387, 52-56 (1968).

9) BRINKMANN, E.R. und A. KELLERSMANN:
Der Schock und seine Behandlung mit dem Plasmaexpander Haemaccel.
Med. Klin. 58, 1074-1077 (1963).

10) CARBONE, J., F.W. FURTH, R. SCOTT jr. und W.H. CROSBY:
An Haemostatic defect associated with Dextran-infusion.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 85, 101-102 (1954).

11) CRONBERG, S., B. ROBERTSON, I.M. NILSSON und J.E. NILEHN:
Suppressive effect of Dextran on Platelet Adhesiveness.
Thromb. et Diath. haemorrh. 16, 384-394 (1966).

12) DEUTSCH, E.:
Die Antikoagulantien in der Therapie der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.
Wien. klin. Wschr. 76, 151-153 (1964).

13) DICK, W. und P. MATIS:
Wundheilung und Antikoagulantien.
Verh. d. 8. Kongr. d. Europ. Ges. f. Hämatologie Wien 1961, Bd. II.

14) EGER, W.:
Allgemeinreaktionen des Organismus und Organveränderungen durch die Plasmaexpander Periston, Macrodex, Haemaccel, Physiogel und Plasmagel
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag 117-132 (1964).

15) EGLI, H.:
Zur Physiologie der Blutgerinnung.
Dtsch. med. Wschr. 84, 2290-2294 (1959).

16) EICHLER, J. und G. STEPHAN:
Gerinnungsbeeinflussung durch Plasmaersatzflüssigkeiten.
(Vortrag) in: Symp. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Bern, 1967, Bibl. Haemat. (Basel) im Druck.

17) EICHLER, J.:
Vergleichende Untersuchungen nach Infusion von Plasmaexpandern.
Münch. med. Wschr. 109, 1420-1425 (1967).

18) ELSNER-MACKEY, P. et al.:
Zur Wirkung von Macrodex auf die postoperative Thromboemboliefrequenz.
Wien. med. Wschr. 8, 149-153 (1969).

19) EUFINGER, H.:
Schock und Plasmaexpander
in: HORATZ, K., FREY, R.: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag, 84-98 (1964).

20) FISCHER, M.:
A plasma-expander with a gelatine base and its effect on blood coagulation, fibrinolysis and function of thrombocytes.
Arzneimittelforsch. 17, 1129-1131 (1967).

21) FONTAINE, R. und J.:
Arteriosklerotische Verschlüsse peripherer arterieller Gefäße.
Münch. med. Wschr. 1, 1-9 (1968).

22) FROESCHLIN, W.:
Schocktherapie mit Haemaccel, einem neuen Plasmaexpander.
Dtsch. med. Wschr. 87, 811-819 (1962).

23) GEIGY:
Documenta Geigy.
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. (1962).

24) GÖLTHER, E., K. ZITZMANN und C. FUCHS:
Die Kreislauf-, Blut- und Diureseverhältnisse nach Dextraninfusionen.
Med. Welt 12, 594-595 (1965).

25) GRAF, H., S. RIEMANN, W. SPIELMANN und V. WAGNER:
Therapeutische und serologische Erfahrungen mit einem Plasmaexpander auf Polypeptidbasis (Haemaccel).
Münch. med. Wschr. 12, 594-599 (1963).

26) GRUBER, U.F.:
Plasmaersatzstoffe.
Acta chir. 1, 71-78 (1966).

27) GRUBER, U.F. und M. ALLGÖWER:
Indikationen für Plasmaexpander
in: HORATZ, K. u. K. FREY: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag, 137-140 (1964).

28) GRUBER, U.F. und C. BURRI:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit Plasmaexpandern.
Anaest. u. Wiederbelebung, Bd. 13, 214-225 (1966).

29) GRUBER, U.F. und J. SIEGRIST:
Der Volumeneffekt verschiedener Plasmaersatzstoffe.
Langenb. Arch. klin. Chir. 301, 128-135 (1962).

30) GRUBER, U.F.:
in: Blutersatz, Springer-Verlag, 67ff, 84ff, 116ff (1968).

31) HAHN, F.:
Zur Pharmakologie und Toxikologie körperfremder kolloidaler Blutersatzmittel.
Bibl. haemat. 12, 137-172 (1961).

32) HAVERS, L., J. von BORGSTEDE und H. BREUER:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander (Haemaccel).
Dtsch. med. Wschr. 87, 730-737 (1962).

33) HEIM, W. und W. OSTEN:
Zur Klinik und Physiologie der Plasmaexpander-Anwendung.
Bibl. haemat. 12, 173-194 (1961).

34) HORATZ, K. und R. LANGNER:
Probleme der Schockbekämpfung im Verteidigungsfall.
Wehrmed. Mittlg. 9, 129-135 (1963).

35) JACOBAEUS, U.:
Studies on the effect of Dextran on the coagulation of blood.
Act. med. Scand. 157, 322 (1957).

36) JÜRGENS, J.:
Indikation und Überwachung der Antikoagulantientherapie.
Internist 1, 6, 242-250 (1960).

37) KILLIAN, H.:
Haemaccel, ein neuer Plasmaexpander, zugleich ein Beitrag zur Steuerung einer Infusion.
Med. Klin. 58, 560-566 (1963).

38) KOEKENBERG, L.J.L.:
Experimental use of Macrodex as a prophylaxis against post-operative thrombo-embolism.
Proc. Dijkzigt conf. in the prevention of thrombo-embolism in surgery 123-129 (1961).

39) KUHN, W. und H. GRAEFF:
Beeinflussung der Vorphase der Gerinnung durch Dextran 150 in vitro.
Klin. Wschr. 43, 1281-1282 (1965).

40) LARCAN, A. et al.:
Etude in vitro de l'action du dextran de poids moleculaire bas sur l'hemostase.
Hémostase 5, 265 (1965).

41) LASCH, H.G., K. MECHELKE, E. MUSSER und H.K. SESSNER:
Über die Beziehung zwischen Blutgerinnung und Kreislauffunktion.
Z. ges. exp. Med. 129, 484-495 (1958).

42) LAUREL, A.B.:
Influence of Dextran on the conversion of Fibrinogen to Fibrin.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3, 262 (1951).

43) LINDNER, J.:
Morphologische Untersuchungen über das Schicksal von Plasmaexpandern
in: HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag, 23-64 (1964).

44) LOSKE, E.:
Blutgerinnungsänderungen in vitro durch Infusionslösungen.
Inaugural-Dissertation Marburg, 1967.

45) LUNDSGAARD-HANSEN, P., H. RIEDWYL und A. HÄSSIG:
Vergleich von Dextran und Gelatine als Plasmaersatzmittel.
Anaest. 16, 206-215 (1967).

46) MACHT, I.D.:
Influence of some drugs and of emotion on blood-coagulation.
Amer. Med. Ass. 148, 265-270 (1952).

47) MERTZ, D.P.:
Zur Verträglichkeit und über den Mechanismus renaler Effekte von Plasmaexpandern
in: HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander, Springer-Verlag, 143-147 (1964).

48) MOELLER, J.:
Erfahrungen mit einem Polymerisat aus abgebauter Gelatine als Plasmaexpander.
Pharmakotherapie 1, 131-141 (1963).

49) MOELLER, J. und A. SYKUDES:
Verträglichkeit von Haemaccel unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 87, 726-729 (1962).

50) MORIN, P.:
Beitrag zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen. Verwendung von niedermolekularen Dextranlösungen; intravaskuläre Aggragation der Hämatoblasten.
Phlébologie 19, 43-47 (1966).

51) MÜLLER, K.H.:
Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Blutersatzflüssigkeiten in vivo und in vitro.
(Vortrag) in: Symp. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Bern 1967, Bibl. Haemat. (Basel) im Druck.

52) MÜLLER, K.H.:
Narkose und Blutgerinnung.
Fortschr. d. Med. 9, 361-364 (1969).

53) MUSCHALECK, R. und M. BENOIT:
Zur Pharmakologie von Haemaccel, einem neuen kolloidalen Plasmaersatzmittel.
Arzneimittelforsch. 12, 380-382 (1962).

54) NILSSON, I.M. und O. EIKEN:
Further studies on the effect of Dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism.
Thromb. et Diath. haemorrh. 11, 38-50 (1964).

55) OHFF, K.:
Über den Wirkungsmechanismus von kolloidalen Plasmaersatzmitteln.
Anaest. 8, 45-55 (1959).

56) PEZOLD, F.A.:
Medikamentöse Gerinnungshemmung bei der Coronarthrombose.
Therapiewoche 11, 2, 99 (1960).

57) PFEIFFER, G.:
Beeinflussung der Plättchenfunktion und plasmatischer Gerinnungsfaktoren nach Schnellinfusion kolloidaler Volumenersatzstoffe.
(Vortrag) in: Symp. über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis, Bern 1967, Bibl. Haemat. (Basel) im Druck.

58) PFEIFFER, G.:
Untersuchungen zur Thrombolysebehandlung der akuten Lungenembolie in der Frauenklinik.
Geburtsh. u. Frauenkl. 26, 10, 1394-1402 (1966).

59) PFEIFFER, G.:
Blutersatz durch Plasmaexpander und die Reaktionen im Gerinnungssystem.
Geburtsh. u. Frauenkl. 26, 720 (1966).

60) PHYSIOLOGISCHES PRAKTIKUM:
Physiol. Inst. Univ. Marburg A/3-A/4 (1962).

61) RIEDEL, H.:
Blutgerinnungsveränderungen durch Blutersatzflüssigkeiten.
Inaugural-Dissertation Marburg (1965).

62) ROBERTSON, B.:
Dextran und Gerinnungsmechanismus
in: JUST, O.H., H. LUTZ: Genese und Therapie des haemorr. Schocks, Thieme-Verlag, 106-114 (1966).

63) ROSENFELD und LUKOMSKAJA:
Rastscheplnije 1 : 6 swasei dextrana schiwotnönitkanjami.
Biochemia Moskwa 21, 412-415 (1956).

64) SCHERER, F. und K.H. WUNSCH:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Plasmaexpander.
Chirurg 34, 356-361 (1963).

65) SCHIMPF, K.:
Antikoagulantientherapie.
Almanach f. d. ärztl. Fortbildg.
Lehmann-Verlag, 217-232 (1967).

66) SCHMIDT-THOMÉ, J., A. MAYER und H.H. SCHÖNE:
Zur Chemie von Haemaccel, einem neuen Plasmaexpander.
Arzneimittelforschg. 12, 378-380 (1962).

67) SCHMITZ, H.:
Über das Schicksal von Macrodex im Organismus.
Klin. Wschr. 29, 424-425 (1951).

68) SCHMITGER, H. und R. GROSS:
Über ein Universalgerät zur automatischen Registrierung der Gerinnungszeiten.
Klin. Eschr. 32, 1011-1012 (1954).

69) SCHOLZ, H.J.:
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß mehrmaliger Infusion von Plasmasubstituten auf die Blutgerinnung des Menschen.
Inaugural-Dissertation, Marburg (1969).

70) SCHRICKEL, E.:
Blutvolumen und -gerinnung - ihre Beeinflussung durch Plasmasubstitute.
Inaugural-Dissertation, Marburg (1969).

71) SCHWARTZKOPF, W.:
Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander.
Z. f. klin. Med. 157, 156-166 (1962).

72) SCHWICK, G. und K. STÖRIKO:
Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen.
Laborator. Blätter Behringwerke, Heft 1 (1966).

73) SCHWICK, G. und U. FREUND:
Immunologische Untersuchungen mit Haemaccel.
Dtsch. med. Wschr. 87, 737-741 (1962).

74) SEEGERS, W.F., W.G. LEWINE und S.A. JOHNSON:
Inhibition of Prothrombin Activation with Dextran.
J. Apl. Physiol. 7, 617-620 (1955).

75) STAMM, H.:
Die postoperative Thrombophlebitis und -embolie
in der Gynäkologie.
Der Gynäkol. Bd. 1, Heft 1 (1968).

76) STEIN, E.:
Notfallsituation "Herzinfarkt".
Therapiew. 19, 20, 942-948 (1969).

77) VIERECK, J.H. und V. KÖHLER:
Die Bedeutung lokal angewandter Kolloide für die
Verhütung von Nachblutungen bei extraplauraler
Pneumolyse. Klin. Wschr. 31, 855-856 (1953).

78) VINAZZER, H.:
Die postoperative Thrombosebereitschaft.
F. K. Schattauer-Verlag (1969).

79) WEESE, H.:
Therapeutische Möglichkeiten mit Blutersatzstoffen.
Münch. med. Wschr. 95, 456-459 (1953).

80) WULF, K.F.:
Thromboelastographische Untersuchungen der Blutge-
rinnung nach chirurgischen Operationen.
Inaugural-Dissertation, Marburg (1964).

81) ZINKORN, D.:
Chemische und biochemische Eigenschaften der Plasma-
ersatzpräparate auf Gelatinebasis
in: Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis
Symp. Hamburg 1968, S. 1, Hersg. K. HORATZ,
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1968).

Zum Schluß der Arbeit darf ich meinem verehrten Lehrer Herrn Priv.-Dozenten Dr. med. K. H. MÜLLER meinen sehr herzlichen Dank sagen für die freundliche Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes, für die wertvollen Anregungen und Hilfestellungen und sein jederzeit verständnisvolles Entgegenkommen.

Herrn Prof. Dr. med. H. OEHMIG danke ich verbindlichst für die Übernahme des Correferates.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank den Assistentinnen des Gerinnungslabors, Fräulein Voß und meiner lieben Frau, die mich bei den Versuchen und der statistischen Auswertung besonders unterstützten.

L e b e n s l a u f

Am 16. Mai 1940 wurde ich als Sohn des Prokuristen Adolf Seibke und seiner Ehefrau Therese geb. Buhr in Hannover geboren.

Von 1947 - 1951 besuchte ich die Grundschule und von 1951 - 1960 das Herzog Ernst-Gymnasium in Uelzen, wo ich am 1. März 1960 mein Abitur ablegte.

Vom 1. April 1960 bis zum 31. März 1962 leistete ich freiwillig vorzeitig meinen verlängerten Wehrdienst bei der Luftwaffe ab. Anschließend machte ich ein sechsmonatiges allgemeinkaufmännisches Praktikum in Hannover.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich mit dem Medizinstudium an der hiesigen Philipps-Universität, wo ich im Oktober 1963 das Vorphysikum und im April 1965 das Physikum bestand. Am 25. Juli 1968 beendete ich das medizinische Staatsexamen.

Seit 1965 bin ich verheiratet und habe eine zweijährige Tochter.

Meine interne und chirurgische Pflichtzeit im Rahmen meiner Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Diakoniekrankenhaus Wehrda/Marburg. Z. Zt. bin ich als Assistent in einer ländlichen Allgemeinpraxis tätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon
Aust
Beckmann
Behrendt
Berendes
Blum
Bommer
Braun-Falco
Brück
Buchholz
Bücher
Daume
Dimroth
Dittrich
Dölle
Drawert
Exner
Ganz
Gedigk
Golenhofen
Hamm
Hardewig
Hensel
Herrmann
Heuser
Hildebrandt
Hohorst
Hupe
Jacob
Karlson
Klingenberg
Knauff
Lang
Lehmann-Grube
Lindner
Linneweh
Löhr
Lübbers
Mahr
Mann
Martini
Marx
Mattes
du Mesnil
Müller
Neubauer
Neurath
Niessing
Oehmig
Petry
Petzold
Pfütz
Pots
Rodeck
Rodenhäuser
Rohen
Sauer
Schiff
Schimassek
Schirren
Schleyer
Schlosser
Schmid
Schmitz-Moormann
Schrappe
Schwaiger
Seidel
Siegert
Siess
Staib
Straub
Streicher
Strohmeyer
Teller
Vogt
Voss
Walcher
Wendt
Witzel
Würterle
Zilleken